

環境化学物質の幼弱期曝露によるラット成熟期ADHD

国立環境研究所 環境リスク研究センター

石堂 正美、鈴木 純子

【背景・目的】

注意欠陥多動性障害(ADHD)には小児ADHDと大人のADHDが診断されている。私たちはこれまでにShywitzらの方法にのっとり、ラットの動物実験において環境ホルモンの新生期曝露が4~5週齢での幼弱期ADHDを惹起することを報告してきた。その原因は、環境ホルモンによるドーパミン神経系の発達障害であることを示した。次に、この点を更に確かめるために本研究では、私たちは環境中のドーパミン神経毒である農薬ロテノンを用いて、ロテノンによるADHDが惹起されるかどうかを検討した。

【対象・方法】

ラットは、MF飼料（オリエント酵母社）で飼育した。MF飼料成分は、一般成分（粗蛋白質、粗脂質、粗灰分、粗繊維、可溶性無窒素物）、ビタミン類、ミネラル類である。

多動性障害モデルラットの作製：生後5日齢の雄Wistar系ラットに環境化学物質（1~16 mg/kg）を経口投与した。ヒトの学童期に相当する4~5週齢から自発運動量を測定した。

パーキンソニズムモデルラットの作製：7~9週齢雄Wistarラットの背後に環境化学物質を充填した浸透圧ポンプ(3 mgロテノン/kg/day)を埋め込み慢性曝露により作製した。

自発運動量の定量：防音箱に遠赤外線を利用した温度センサーを備えたSupermex system(室町機械(株))を用いて測定した。

遺伝子発現解析：DNAアレイ解析のためには、中脳部位を摘出し急速凍結した。RNAを抽出後cRNAを合成した。標識後、Agilent Tech社のラットGE 8x60Kアレイシートとハイブリダイゼーションした。操作後、マイクロアレイ用スキャナーで読み取りAgilent Feature Extractionにより数値化した。データのノーマライズはGeneSpringGXのプログラムに準じた。

【結果】

ロテノン(3mg/kg)の経口投与では幼弱期（4~5週齢）でのADHDは発症せず、8~11週齢の成熟期での多動症が観察された。一方、より低用量の1mg/kgの複数回（1日1回の4日間連続投与）あるいはより高用量の16mg/kgのロテノン

の経口投与では幼弱期（5 週齢）での多動症を惹起した。また、遺伝子発現解析ではアポトーシス/細胞周期、ATPase、細胞骨格系などに関連する分子の発現変動が観察された。これらは同じロテノンによるパーキンソン病モデルラットのそれとは全く相関性はなかった。

【結論】

本研究において環境化学物質による成熟期発症ADHDモデルラットが作成され、大人のADHDの病因解明に今後大きく寄与するものと期待される。